

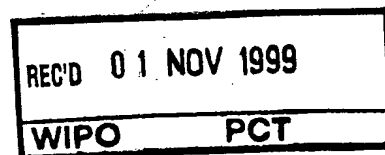


# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

09/807573

COPIE OFFICIELLE



Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 OCT. 1999

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

<p>DATE DE REMISE DES PIÈCES <b>16 OCT. 1998</b></p> <p>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL <b>98 12977-</b></p> <p>DÉPARTEMENT DE DÉPÔT <b>75</b></p> <p>DATE DE DÉPÔT <b>16 OCT. 1998</b></p>		<p><b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p><b>Madame Elisabeth THOURET-LEMAITRE</b> <b>SANOFI-SYNTHELABO</b> <b>Département Brevets</b> <b>174 avenue de France</b> <b>75013 Paris</b></p>									
<p><b>2 DEMANDE</b> Nature du titre de propriété industrielle</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire</p> <p><input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen</p> <p style="text-align: center;">demande initiale</p> <p><input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n°</p> <p>Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat</p> <p>Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>		<p>n° du pouvoir permanent <b>PG 5811</b> références du correspondant <b>ETL/ct</b> téléphone <b>0145375507</b></p> <p>date</p>									
<p><b>Titre de l'invention</b> (200 caractères maximum)</p> <p><b>Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée</b></p>											
<p><b>3 DEMANDEUR (S)</b> n° SIREN _____ code APE-NAF _____</p> <p>Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination</p> <p><b>SYNTHELABO</b></p>		<p>Forme juridique</p> <p><b>Société anonyme</b></p>									
<p>Nationalité (s) <b>française</b></p> <p>Adresse (s) complète (s)</p> <p><b>22 avenue Galilée</b> <b>92350 LE PLESSIS ROBINSON</b></p> <p style="text-align: right;">Pays <b>FRANCE</b></p>											
<p>En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/></p>											
<p><b>4 INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée</p>											
<p><b>5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission</p>											
<p><b>6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">pays d'origine</th> <th style="width: 25%;">numéro</th> <th style="width: 25%;">date de dépôt</th> <th style="width: 25%;">nature de la demande</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande				
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande								
<p><b>7 DIVISIONS</b> antérieures à la présente demande n° _____ date _____ n° _____ date _____</p>											
<p><b>8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (nom et qualité du signataire - n° d'inscription)</p> <p><i>Elisabeth Thouré-Lemaître</i> <b>E. THOURET-LEMAITRE</b></p>		<p>SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION <i>[Signature]</i></p> <p>SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI <i>[Signature]</i></p>									

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 12977

**TITRE DE L'INVENTION :**

Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée

**LE(S) SOUSSIGNÉ(S)**

**SYNTHELABO**

22 avenue Galilée

92350 LE PLESSIS ROBINSON

**DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- ALAUX Gérard      33 rue du Roussillon  
Val des Quatre Pignons  
78650 Beynes
- ANDRE Frédéric    14 bis du Clos de Massy  
92160 Antony
- CUINE Alain        41 bis allée de la Faisanderie  
77310 St Fargeau-Ponthierry
- LEWIS Gareth      39 avenue de Paris  
91410 Dourdan

**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire    27 novembre 1998

*E. Thouret-Lemaitre*

E. THOURET-LEMAITRE

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À RÉSIDENCE GASTRIQUE ET À  
LIBÉRATION CONTRÔLÉE

La présente invention a pour objet des compositions  
5 pharmaceutiques à résidence gastrique et à libération  
contrôlée.

On cherche le plus souvent à administrer les médicaments  
par voie orale. Cependant, l'administration par voie orale  
10 est parfois rendue difficile dans les cas où le principe  
actif a une faible biodisponibilité.

On entend ici par biodisponibilité la fraction de principe  
actif qui est absorbée depuis sa forme pharmaceutique et  
qui parvient dans le plasma.

15 D'autres principes actifs sont absorbés et peuvent donc  
être administrés par voie orale, mais leur absorption est  
incomplète et parfois irrégulière. Certains autres  
principes actifs sont bien absorbés à partir de formes  
pharmaceutiques à libération rapide, le principe actif  
20 étant alors libéré en moins d'une demi-heure, mais sont  
moins bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à  
libération prolongée.

Une telle biodisponibilité faible et irrégulière peut être  
25 le résultat de plusieurs facteurs. Parmi eux on peut citer  
une faible solubilité ou une dissolution très lente du  
principe actif, une dégradation chimique ou enzymatique du  
principe actif dans le tractus gastro-intestinal ou une  
absorption lente ou incomplète du principe actif.

30 En effet, un certain nombre de principes actifs, bien que  
suffisamment solubles, sont peu absorbés au niveau  
colonique ou moins absorbés à ce niveau qu'au niveau des  
parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le duodénum,  
35 le jéjunum et l'iléum.

D'autre part, une forme à libération prolongée est utile  
pour beaucoup de médicaments, par exemple pour permettre  
une administration moins fréquente : 1 fois par jour au

lieu de 2 fois ou 2 fois par jour au lieu de 3 fois.

Lorsque le principe actif est absorbé dans les régions basses du tractus gastro-intestinal de façon lente ou incomplète, la conception d'une forme à libération prolongée, qui typiquement devrait libérer le principe actif pendant 12 à 16 heures devient difficile. Le problème devient d'autant plus difficile s'il existe une fenêtre d'absorption, c'est à dire que le principe actif est bien absorbé seulement dans une partie du tractus gastro-intestinal. Par exemple le principe actif peut être bien absorbé seulement au niveau duodénal et jéjunal. En effet, une forme pharmaceutique à libération prolongée nécessite un temps de libération d'au moins 8 heures, qui n'est pas atteint dans le cas d'un principe actif à absorption essentiellement au niveau des parties hautes de l'intestin grêle. C'est le problème que se propose de résoudre la demanderesse.

La présente invention vise donc à ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal et donc à augmenter le temps disponible pour l'absorption au niveau des parties hautes de l'intestin grêle et plus spécifiquement duodénum, jéjunum et iléum, tout en contrôlant le profil de libération.

L'invention consiste ainsi en une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :

- (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
- (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante.

Les comprimés à deux ou trois couches réalisés à partir des différentes combinaisons de (a) et de (b) font partie de l'invention, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)]. Les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)]

dans un même comprimé peuvent posséder des compositions et des dimensions différentes.

Font également partie de l'invention les compositions à  
5 résidence gastrique à deux ou trois couches comprenant (a)  
et (b), caractérisées en ce qu'elles comportent une couche  
soluble et/ou érodable. Le comprimé peut ainsi comporter  
une couche [(a)+(b)] et une couche soluble et/ou érodable  
pour donner un comprimé bi-couche ou bien une couche  
10 soluble et/ou érodable recouverte de deux couches  
extérieures [(a)+(b)] pour donner un comprimé  
triple-couche.

Ce mode de réalisation permet, comme toutes les  
compositions selon l'invention, d'obtenir une augmentation  
15 graduelle de la surface de contact entre le comprimé et les  
liquides contenus dans l'estomac afin de tendre vers un  
profil de dissolution d'ordre zéro, à savoir un profil de  
libération contrôlé.

20 Les compositions selon l'invention sont caractérisées par  
le fait qu'au contact avec le suc gastrique, le(s)  
couche(s) [(b)] ou [(a)+(b)] augmentent de volume grâce au  
gonflement de la matrice polymérique hydrophile et la  
production immédiate en dioxyde de carbone. De cette façon  
25 la flottaison est obtenue rapidement et le temps de  
résidence gastrique obtenu est important.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent  
par exemple être utiles pour les benzamides et les  
30  $\alpha_1$ -antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants :  
le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique,  
l'amoxicilline.

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le  
35 véralipride, l'alizapride, le clébopride et plus  
particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le  
sulpiride et leurs sels.

Les  $\alpha_1$ -antagonistes sont en particulier la terazosine et

l'alfuzosine ainsi que leurs sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

- 5 Le captopril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique, l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodésoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des cholélithiases, désordres hépatiques et  
10 syphilis.

- Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides,  
15  $\alpha_1$ -antagonistes) sont également couverts, y compris leurs mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais également leurs sels.

- Parmi les principes actifs qui conviennent plus  
20 particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride et le chlorhydrate d'alfuzosine.

- 25 La figure 1 représente trois modes de réalisation de l'invention avec différentes dispositions de (a) et (b).

- La figure 2 représente le profil de dissolution du chlorhydrate de tiapride formulé dans un comprimé selon  
30 l'invention, à trois couches.

- Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener  
35 rapidement, puis à maintenir la composition pharmaceutique de l'invention à la surface des liquides contenus dans l'estomac.

Un système générateur de dioxyde de carbone convenant dans



une composition pharmaceutique selon l'invention, comprend généralement au moins un agent générateur de dioxyde de carbone. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

Un tel système générateur de dioxyde de carbone, constitué seulement d'un agent générateur de dioxyde de carbone, ne commence à former des bulles de dioxyde de carbone qu'après avoir été mis en contact avec un milieu à pH acide, généralement celui de l'estomac.

Afin d'accélérer la formation des bulles de dioxyde de carbone, et donc d'améliorer la flottaison de la composition pharmaceutique à résidence gastrique de l'invention, on préfère mettre en oeuvre un système générateur de dioxyde de carbone indépendant du pH. Un tel système peut comprendre un agent générateur de dioxyde de carbone tel que ceux mentionnés plus haut, ainsi qu'au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques comme l'acide lactique, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques. A titre de composés acides on peut plus particulièrement citer les acides tartrique, maléique, malonique, malique, fumarique, succinique, adipique, citrique et leurs sels partiels, tel que le citrate monosodique.

Dans un tel système générateur de dioxyde de carbone, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le nombre de moles en ledit composé acide par rapport au nombre de moles en ledit agent générateur de dioxyde de carbone soit de 0,7 à 1,4 fois la stoechiométrie.

Toutefois, si le principe actif ou tout autre composant entrant dans la formulation de la composition selon l'invention présente un caractère basique, il peut être requis d'augmenter en conséquence la teneur en composé acide.

Les polymères hydrophiles convenant pour former une matrice hydrophile polymérique gonflante peuvent être choisis parmi :

- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
- les polysaccharides hémisynthétiques, en particulier les dérivés de la cellulose comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, et préférablement, l'hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose ou
- les polymères hydrophiles synthétiques comme les polyvinylpyrrolidones, les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels, tels les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbopol<sup>®</sup> ou les polymères d'acides aminés comme les polylysines.

La matrice hydrophile polymérique gonflante peut être constituée d'un seul polymère hydrophile cité ci-dessus ou d'un mélange de plusieurs d'entre eux et préférentiellement jusqu'à trois d'entre eux.

Afin de favoriser une augmentation rapide du volume de la composition pharmaceutique, avec les polymères hydrophiles précédemment cités, on peut utiliser des produits et/ou excipients hydrophiles capables de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes. On peut utiliser à cet effet les diluants hydrophiles tels que le lactose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline. On peut aussi introduire des substances qui permettent un mouillage plus rapide de la ou des matrices polymériques gonflantes, en facilitant de cette façon l'interaction entre les composants de cette ou ces couches et les fluides biologiques. Des exemples de telles substances sont le laurylsulphate de sodium, le rinoléate de sodium, le

teradecylsulphate de sodium, le dioctylsulphosulphonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère, les polysorbates, ou tout autre tensio-actif pharmacologiquement acceptable.

- 5 On peut distinguer deux cas dans le choix des excipients modifiant la libération du principe actif compris dans (a) :

- Dans le cas où le principe actif et le système générateur de dioxyde de carbone sont dans la même couche [(a)+(b)],  
10 le ou les polymères hydrophiles qui forment la ou les matrices hydrophiles gonflantes jouent le rôle de modification de la libération du principe actif. Dès lors, un excipient spécifique modifiant la libération du principe actif n'est pas ajouté aux polymères hydrophiles gonflants.
- 15 - Dans le cas où le principe actif est dans une couche [(a)] ne comprenant pas (b), les excipients modifiant la libération du principe actif sont soit des polymères hydrophiles, soit des substances lipidiques qui peuvent former une matrice, soit une association des deux.

20

Les polymères hydrophiles pouvant modifier la libération du principe actif peuvent être choisis parmi ceux qui sont listés ci-dessus comme polymères hydrophiles formant une matrice gonflante, auxquels on peut ajouter

- 25 l'éthylcellulose, la méthylcellulose, et les copolymères acryliques parmi lesquels ceux commercialisés sous la marque Eudragit®.

- Les substances lipidiques peuvent être choisies parmi l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de  
30 carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate, et le béhénate de glycérol.

- Le matériau soluble et/ou érodable dont une couche peut  
35 être constituée peut être choisi parmi : les diluants solubles tel que le lactose, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, les polyalcools, parfois mélangés avec d'autres diluants hydrophiles tel que la cellulose microcristalline. Des polymères tels que l'hydroxyéthylcellulose, la

carboxyméthylcellulose, l'alginate, l'albumine, l'amidon soluble et la gélatine peuvent être incorporés dans cette couche soluble et/ou érodable jusqu'à un pourcentage de 25% en poids pour contrôler la vitesse d'érosion et/ou  
 5 solubilisation.

La réalisation technique des comprimés peut amener à introduire :

- des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium,  
 10 le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylène glycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono, bi- ou trisubstitués,
- 15 - des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice,
- et des liants, tampons, absorbants, ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

20 Selon des modes de réalisation préférés, les compositions de l'invention peuvent prendre les différentes formes suivantes :

- (1) un comprimé bi-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa libération et  
 25 la deuxième couche comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante.

Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(i).

- (2) un comprimé triple-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa  
 30 libération et les deux couches extérieures comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

35 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(ii).

- (3) un comprimé triple-couche, les couches extérieures comprenant le principe actif associé à un excipient modifiant sa libération et un générateur de dioxyde de carbone, le tout dans une matrice polymérique gonflante et

la couche intérieure étant constituée d'un matériau soluble et/ou érodable et éventuellement d'un générateur de dioxyde de carbone. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

5 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(iii).

Les comprimés de l'invention peuvent être produits de la manière suivante : on mélange des poudres et/ou des granulés en utilisant les technologies de production  
10 actuelles donc avec un procédé de production qui peut être immédiatement transféré sur le plan industriel.

Le comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches est obtenu selon des procédés de compression très utilisés et  
15 connus par l'homme du métier.

Par exemple on peut produire les comprimés en utilisant des presses rotatives capables de produire des comprimés "multi-couches".

20

Normalement, la force de compression de travail varie de 7 à 50 kN (ou kilo newtons), et l'on obtient des comprimés à deux ou trois couches ayant une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoïdale, qui permettent une  
25 administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité en principe actif qui est véhiculée chaque couche du comprimé peut avoir une épaisseur différente allant de 0,2 à 8 mm, mais de préférence de 1 mm  
30 à 4 mm.

A la composition pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection de la composition pharmaceutique.  
35 L'enrobage doit alors être soluble en solution acide et neutre.

L'enrobage peut être appliqué par des méthodes classiques connues de l'homme du métier à l'aide de solutions

organiques ou aqueuses.

Les teneurs en les différents composés constitutifs d'une composition pharmaceutique selon l'invention sont  
5 généralement choisies de sorte que la densité relative dans l'estomac de cette composition soit inférieure à 1,00.

Habituellement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 0,5 à 70 %, de préférence de 2 à  
10 60 % en poids de principe actif, de 10 à 80 %, de préférence de 15 à 60 % en poids d'excipient modifiant la libération de principe actif, de 10 à 75 %, de préférence de 15 à 60 % en poids en au moins un polymère hydrophile et  
15 générateur de dioxyde de carbone, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

20 Exemple Comprimé flottant à libération prolongée à 3 couches de chlorhydrate de tiapride

Deux granulés sont préparés. Pour le granulé 1, Methocel<sup>®</sup> K100M, Avicel<sup>®</sup> PH102, et acide tartrique sont mélangés à  
25 sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Les autres composants, stéarate de magnésium, Aerosil<sup>®</sup> 200, et carbonate monosodique sont ensuite ajoutés à sec, et mélangés. Pour le granulé 2, chlorhydrate de  
30 tiapride, Methocel<sup>®</sup>, et Avicel<sup>®</sup> sont mélangés à sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Le stéarate de magnésium et l'Aerosil<sup>®</sup> sont ajoutés à sec, et mélangés. Des comprimés à 3 couches sont préparés,  
35 contenant 250 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 280 mg de granulé 2 dans la couche intérieure, qui contient 100 mg tiapride base sous forme de chlorhydrate, et 200 mg granulé 1 dans la deuxième couche extérieure.

## Granulé 1 : couches extérieures 1 et 3

	Methocel <sup>®</sup> K100M <sup>1</sup>	45,6 %
	Avicel <sup>®</sup> PH102 <sup>2</sup>	15,3 %
	Acide tartrique	17,9 %
5	Carbonate monosodique	20,0 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
	Aérosil <sup>®</sup> 200 <sup>3</sup>	0,2 %
		<hr/>
		100,0 %

10

## Granulé 2 : couche intérieure 2

	Chlorhydrate de tiapride	39,6 %
	Methocel <sup>®</sup> K100M	41,6 %
	Avicel <sup>®</sup> PH101	17,6 %
15	Aérosil <sup>®</sup> 200	0,2 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
		<hr/>
		100,0 %

1 silice colloïdale commercialisée par la société Degussa

20 2 hydroxypropylméthylcellulose commercialisée par Dow Chemical Co.

3 cellulose microcristalline commercialisée par Edward Mendell Co.

La dissolution *in vitro* est testée selon la méthode suivante :

25 On utilise l'appareil à palettes décrit par la Pharmacopée européenne. L'agitation s'élève à 200 tpm. L'absorbance UV est lue en continu, grâce à un prélèvement par pompe péristaltique. Le pourcentage de tiapride dissous est déterminé en fonction du temps, par comparaison de

30 l'absorbance UV à 288 nm de l'échantillon avec celui d'un étalon de tiapride chlorhydrate de concentration 0,222 mg/ml dans le milieu de dissolution. Le milieu de dissolution est constitué de 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Les résultats sont rapportés dans la figure 2.

35

On obtient une libération contrôlée du chlorhydrate de tiapride.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :
- (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
  - (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,
- (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un même comprimé pouvant posséder des compositions et des dimensions différentes.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient modifiant la libération du principe actif peut être choisi parmi :
- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme de caroube,
  - les polysaccharides hémisynthétiques comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,
  - les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés,
- mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à la revendication 1, sont dans des couches distinctes, également parmi :
- l'éthylcellulose, la méthylcellulose, les copolymères acryliques,
  - les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le béhénate de glycérol.



3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone  
5 pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.
- 10 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les  
15 acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques.
5. Composition selon l'une des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de  
20 leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.
6. Composition selon l'un des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la matrice hydrophile polymérique gonflante est formée par un à trois polymères différents  
25 choisis parmi :  
- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme de caroube,  
- les polysaccharides hémisynthétiques comme la  
30 méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,  
35 - les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés comme les polylysines.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6,

caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide, tel que métoclopramide, véralipride, alizapride, clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en  
5 particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de  
10 tiapride.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est un  $\alpha_1$ -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme  
15 d'énantiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique ou  
20 l'amoxicilline, ou l'un de leurs sels.

Figure 1

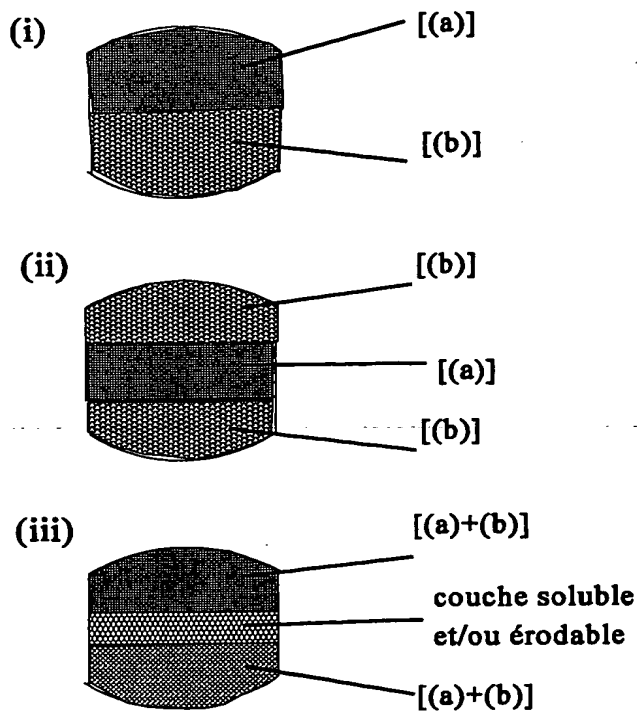
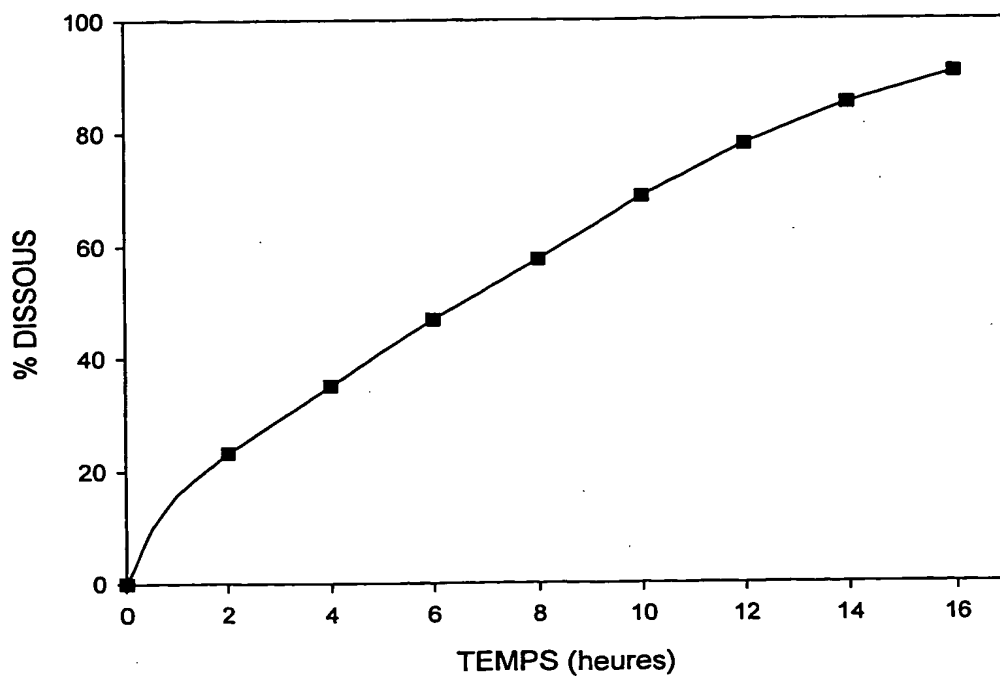


Figure 2



Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique,  
caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches  
5 et en ce qu'elle comprend :

(a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa  
libération,

(b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une  
matrice hydrophile polymérique gonflante,

10 (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche  
[(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et  
les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un  
même comprimé pouvant posséder des compositions et des  
dimensions différentes

15 à l'exclusion d'un comprimé bicouche comprenant à titre de  
d'excipient modifiant la libération de  
l'hydroxypropylcellulose et à titre de matrice hydrophile  
polymérique gonflante un mélange de polyvinylpyrrolidone et  
de copolymère d'acide méthacrylique et de  
20 méthylméthacrylate.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce  
que l'excipient modifiant la libération du principe actif  
peut être choisi parmi :

25 - les polysaccharides naturels comme les alginates, la  
gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la  
gomme de caroube,

- les polysaccharides hémisynthétiques comme la  
méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et  
30 ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la  
carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose,  
l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de  
d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,

- les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les  
35 polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés,  
mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à  
la revendication 1, sont dans des couches distinctes,  
également parmi :

- l'éthylcellulose, la méthylcellulose, les copolymères

acryliques,

- les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le
- 5 tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le béhénate de glycérol.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée
- 10 en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un
- 15 bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins
- 20 un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques.

5. Composition selon l'une des revendications 3 ou 4,
- 25 caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.

6. Composition selon l'un des revendications 1 à 5,
- 30 caractérisée en ce que la matrice hydrophile polymérique gonflante est formée par un à trois polymères différents choisis parmi :

- les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la
- 35 gomme de caroube,
- les polysaccharides hémisynthétiques comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose,

l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges de  
d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose,  
- les polyvinylpyrrolidones, les polyacrylates, les  
polyméthylacrylates et les polymères d'acides aminés comme  
5 les polylysines.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6,  
caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide,  
tel que métoclopramide, véralipride, alizapride,  
10 clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme  
d'énantiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en  
particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce  
15 que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le  
(D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de  
tiapride.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 6,  
20 caractérisée en ce que le principe actif est un  
 $\alpha_1$ -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme  
d'énantiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en  
particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en  
particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

25  
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 6,  
caractérisée en ce que le principe actif est le captopril,  
le furosémide, l'acide ursodésoxycholique ou  
l'amoxicilline, ou l'un de leurs sels.

30